



Datum: 12.05.2014
Kontakt: Veronika Iro
Abteilung: REGA
Tel. / Fax: +43 (0) 505 55 – 36247
E-Mail: pv-implementation@ages.at
Unser Zeichen: 16c-140509-00027-A-PHV
Ihr Zeichen:

PHV-issue: Roxithromycin– hältige Arzneispezialitäten – Änderungen der Fach- und Gebrauchsinformationen aufgrund des HBD – PSUR Worksharing Projektes

Sehr geehrte Damen und Herren,

basierend auf der Evaluierung der PSURs im EU-HBD-Worksharing Projekt (Verfahrensnummer: IT/H/PSUR/0008/001) und der bereits erfolgten Anpassung der Originator-SmPC, kommt es zu der Empfehlung, Ergänzungen mit folgendem Wortlaut in die **Fach- und Gebrauchsinformation** aller **Roxithromycin** - hältiger Arzneispezialitäten aufzunehmen. Sollten diese bereits aufgenommen worden sein, betrachten Sie dieses Schreiben als gegenstandslos.

Fachinformation

4.3. Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Makrolide oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- gleichzeitige Behandlung mit vasokonstriktiv wirkenden Mutterkornalkaloiden (siehe Abschnitt 4.5)
- schwere Leberfunktionsstörungen
- gleichzeitige Behandlung mit Arzneimitteln mit einem engen therapeutischen Fenster, die Substrate des CYP3A4 Systems sind (z.B. Astemizol, Cisaprid, Pimozid und Terfenadin) (siehe Abschnitt 4.5)

4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Schwere Erkrankungen im Zusammenhang mit Clostridium difficile:

Obwohl unter der Therapie mit Roxithromycin keine Enterocolitis (deren schwerste Form die pseudomembranöse Colitis ist, die lebensbedrohlich sein kann) beobachtet wurde, ist bei Auftreten anhaltender, u. U. blutiger Durchfälle auch daran zu denken.

Bei Verdacht auf eine solche Erkrankung ist die Therapie sofort abzubrechen und unverzüglich eine spezifische Behandlung einzuleiten.

Peristaltik-hemmende Medikamente sind in diesen Fällen kontraindiziert.



Von schwerer Vasokonstriktion („Ergotismus“) mit möglicher Nekrose von Extremitäten ist berichtet worden, wenn Makrolide gemeinsam mit vasokonstriktiv wirkenden Mutterkornalkaloiden angewendet wurden. Bevor Roxithromycin verordnet wird, muss deshalb gesichert sein, dass keine gleichzeitige Behandlung mit Mutterkornalkaloiden erfolgt (siehe Abschnitt 4.5).

Bei Patienten mit einer schweren Leberinsuffizienz wird Roxithromycin nicht empfohlen.

Roxithromycin sollte bei Patienten mit einer leichten bis mittelschweren Beeinträchtigung der Leberfunktion mit Vorsicht eingesetzt werden:

Bei Patienten mit Zeichen einer Leberinsuffizienz sowie bei Patienten, bei denen während einer früheren Roxithromycin-Therapie eine eingeschränkte Leberfunktion beobachtet wurde, müssen die Leberwerte regelmäßig kontrolliert werden. Bei einer Erhöhung der Leberwerte unter Therapie mit Roxithromycin sollte ein Absetzen der Therapie erwogen werden.

Unter bestimmten Bedingungen können Makrolide, einschließlich Roxithromycin, das QT-Intervall verlängern.

Roxithromycin sollte deshalb mit Vorsicht angewendet werden bei:

- Patienten mit kongenitaler oder erworbener Verlängerung des QT-Intervalls,
- bei anhaltenden proarrhythmischen Bedingungen (z.B. unbehandelte Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie, klinisch signifikante Bradykardie oder schwerer Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen in der Anamnese),
- gleichzeitige Anwendung von QT-Intervall verlängernden Arzneimitteln (siehe Abschnitt 4.5).

Insbesondere bei längerer Behandlung (z.B. bei einer Behandlungsdauer von mehr als 2 Wochen) werden Kontrollen der Leber- und Nierenfunktion sowie des Blutbilds empfohlen. (siehe Abschnitt 4.8)

Wie bei allen Antibiotika kann es bei einer längerdauernden und/oder wiederholten Anwendung gelegentlich zu einer Überwucherung resistenter Mikroorganismen kommen. Der Zustand des Patienten ist daher regelmäßig zu überprüfen, um ggf. bei Auftreten einer Folgeinfektion geeignete Maßnahmen ergreifen zu können.

Bei Auftreten erster Anzeichen eines angioneurotischen Ödems oder Schockzustandes ist die Therapie mit Roxithromycin sofort abzubrechen und umgehend ein Arzt zu informieren, damit ggf. entsprechende Notfallmaßnahmen durchgeführt werden können.

Wie auch von anderen Makroliden bekannt, kann Roxithromycin eine bestehende Myasthenia gravis verschlechtern.

1 Filmtablette enthält 1,12 mg Glucose. Patienten mit einer seltenen Glucose-Galactose Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

4.5. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

• Kontraindizierte Kombinationen

- *vasokonstriktiv wirkenden Mutterkornalkaloiden*

Roxithromycin ist ein schwacher Inhibitor des CYP3A4-Systems

- *Astemizol, Cisaprid, Pimozid:*

Andere Arzneimittel wie z.B. Astemizol, Cisaprid oder Pimozid, die über das Leberenzym CYP-3-A-Isoenzym metabolisiert werden, stehen aufgrund des Anstiegs ihres Serumlevels im Zusammenhang mit



QT-Verlängerungen und/oder Herz- Arrhythmien (typischerweise Torsade de Pointes) und ihrem nachfolgenden Zusammenspiel mit den signifikanten Inhibitoren dieses Isoenzym, einschließlich einiger Makrolide.

Obwohl Roxithromycin nicht oder nur in geringem Ausmaß mit CYP-3-A Komplexe bilden kann und daher den Stoffwechsel von Arzneimitteln, die durch das Cytochrom P-450-System metabolisiert werden, nicht oder nur in geringem Ausmaß hemmen kann, ist es nicht möglich, klinisch signifikante Wechselwirkungen endgültig nachzuweisen oder auszuschließen.

Daher sollte Roxithromycin nicht zusammen mit diesen Arzneimitteln verabreicht werden.

- *Terfenadin:*

Einige Makrolide sind aufgrund ihrer pharmakokinetischen Interaktion mit Terfenadin in der Lage maßgeblich deren Serumkonzentration zu erhöhen. Das kann in einer schweren ventrikulären Arrhythmie resultieren, typischerweise in Torsade de Pointes. Obwohl solch eine Reaktion mit Roxithromycin nicht nachgewiesen werden konnte und Studien mit einer begrenzten Anzahl an gesunden Probanden keine pharmakokinetische Interaktion oder relevante EKG-Änderungen zeigten, wird die Kombination von Roxithromycin und Terfenadin nicht empfohlen.

• **Nicht empfohlene Kombinationen**

- *Arzneimittel, die eine mögliche Verlängerung des QT-Intervalls hervorrufen können*

Roxithromycin muss bei Patienten, die andere Arzneimittel mit einer möglichen Verlängerung des QT-Intervalls einnehmen, mit Vorsicht verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.4). Dies schließt Klasse IA- (z.B. Quinidin, Procainamid, Disopyramid) und Klasse III-Antiarrhythmika (z.B. Dofetilid, Amiodaron), Citalopram, trizyklische Antidepressiva, Methadon, einige Antipsychotika (z.B. Penothiazin), Fluorchinolone (z.B. Moxifloxacin), einige Antimykotika (z.B. Fluconazol, Pentamidin) und manche antivirale Arzneimittel (z.B. Telaprevir) ein.

- *trizyklische Antidepressiva und Analoga, Lithiumsalze und Protozoenmittel (z.B. Mefloquin, Artemether, Lumefantrin):*

Bei gleichzeitiger Behandlung mit mehreren Arzneistoffen, die die QT-Zeit verlängern können, steigt die Inzidenz von Rhythmusstörungen vom Typ Torsade de Pointes. Die gleichzeitige Behandlung mit mehreren QT-Zeit verlängernden Arzneimitteln soll möglichst vermieden werden. Ist die gleichzeitige Behandlung notwendig, dann soll sie in niedrigster wirksamer Dosierung und sorgfältiger Überwachung (EKG, eventuell klinische Überwachung) vorgenommen werden.

- *Warfarin, Vitamin-K-Antagonisten oder Antikoagulantien:*

In Untersuchungen mit Probanden wurden keine Wechselwirkungen mit Warfarin beobachtet. Jedoch trat bei Patienten, die mit Roxithromycin und Vitamin-K-Antagonisten behandelt wurden, eine Verlängerung der Prothrombinzeit oder Erhöhung der INR auf, die aber durch die Infektion selbst bedingt sein könnte. Generell sollte jedoch während einer gleichzeitigen Therapie mit Roxithromycin und Vitamin-K-Antagonisten die Prothrombinzeit regelmäßig kontrolliert werden.

- *Disopyramid:*

In einer in vitro-Studie zeigte sich, dass Roxithromycin Disopyramid aus seiner Plasmaeiweißbindung verdrängen kann. Solch ein Effekt in vivo kann möglicherweise in ein Ansteigen des freien Disopyramid resultieren. Daher sollte regelmäßig eine Kontrolle des EKG sowie, falls möglich, des Serumspiegels von Disopyramid erfolgen.

• **Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

- *Digoxin und andere Herzglykoside:*





In einer Studie mit gesunden Probanden wurde gezeigt, dass Roxithromycin, wie auch andere Makrolide, die Resorption von Digoxin steigern kann. Dadurch kann es sehr selten zu toxischen Effekten der Herzglykoside mit Symptomen wie Nausea, Erbrechen, Durchfall, Kopfschmerzen oder Schwindel, evtl. auch Reizleitungsstörungen und/oder Arrhythmien, kommen.

Daher sollte regelmäßig eine Kontrolle des EKG sowie, falls möglich, des Serumspiegels von Digoxin erfolgen. Dies ist insbesondere erforderlich, wenn Symptome auftreten, die eine Glykosid-Überdosis nahe legen.

- Roxithromycin, wie auch andere Makrolide, sollten mit Vorsicht bei Patienten, die *Klasse IA und III Antiarrhythmika* erhalten, eingesetzt werden.

• **Wechselwirkungen, die zu berücksichtigen sind**

- *Midazolam:*

Eine Kombination von Roxithromycin (300 mg täglich) und Midazolam (15 mg oral) führt zu einer Erhöhung der AUC von Midazolam (ein sensitives CYP3A4-Substrat) um 47%, wodurch es zu einer Wirkungsverstärkung bzw. -verlängerung kommen kann.

- *Theophyllin:*

Die Anwendung von Roxithromycin bei Patienten, die hohe Dosen Theophyllin erhalten, kann zu einem Anstieg des Theophyllin-Serumspiegels und zu einer Verstärkung der Theophyllin-Toxizität führen. Bei gleichzeitiger Anwendung wird eine Überwachung des Theophyllin-Serumspiegels empfohlen. Eine Anpassung der üblichen Dosis ist im Allgemeinen nicht erforderlich.

- *Bromocriptin:*

Roxithromycin kann die absolute Bioverfügbarkeit und die Plasmakonzentration von Bromocriptin signifikant erhöhen. Das Risiko von Nebenwirkungen ist dadurch erhöht.

- *Ciclosporin:*

In klinischen Studien wurde, um den Effekt von Roxithromycin auf Cyclosporin beurteilen zu können, 8 Herztransplant-Patienten, die innerhalb des letzten Monats mit Cyclosporin behandelt wurden, 150 mg Roxithromycin 2 mal täglich für 11 Tage verabreicht. Durch Roxithromycin kam es zu einem Anstieg der Cyclosporin-Konzentration im Blut um 50 %, der nach Absetzen von Roxithromycin schrittweise zurückging. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Roxithromycin kann es zu einem Anstieg der Ciclosporin-Serumkonzentration kommen. Eine Anpassung der Ciclosporindosis ist im Allgemeinen nicht erforderlich. Eine Überwachung der Ciclosporin-Serumkonzentration sowie der Nierenfunktion wird empfohlen.

- *Rifabutin:*

Roxithromycin kann die AUC und Plasmakonzentration von Rifabutin erhöhen, dadurch ist die Gefahr von unerwünschten Wirkungen erhöht.

- *HMG-CoA Reduktasehemmer:*

Bei der Kombination von Roxithromycin und einem HMG-CoA Reduktasehemmer (Statine) besteht das mögliche Risiko von Nebenwirkungen, die sich auf die Muskulatur beziehen, wie z.B. Rhabdomyolyse, aufgrund einer möglichen Erhöhung der Statin-Konzentration im Blut. Bei einer Kombination von einem Statin mit Roxithromycin wird Vorsicht empfohlen. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Myopathie überwacht werden.

Keine klinisch signifikanten Wechselwirkungen wurden bei der gleichzeitigen Behandlung mit Carbamazepin, Ranitidin, Aluminium- oder Magnesiumhydroxid, H₂-Rezeptorantagonisten, Prednisolon bzw. oralen Kontrazeptiva beobachtet.





In Interaktionsstudien mit geringer Probandenzahl wurden keine Auswirkungen von Roxithromycin auf orale Kontrazeptiva, die Östrogen und Progesteron beinhalten, festgestellt

4.6. Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Sollte das Präparat an Frauen im gebärfähigen Alter verabreicht werden, ist folgendes zu beachten: Obwohl in tierexperimentellen Untersuchungen an mehreren Tierarten keine teratogenen oder embryotoxischen/fötotoxischen Wirkungen bei Dosen bis zu 200 mg/kg/Tag oder einem 40fachen der therapeutischen Dosis beobachtet wurden, sollte aufgrund fehlender Untersuchungen am Menschen Roxithromycin während der Schwangerschaft nicht eingenommen werden. Die Sicherheit von Roxithromycin für den Fötus während der Schwangerschaft wurde nicht nachgewiesen.

Stillzeit

Roxithromycin tritt in geringen Mengen in die Muttermilch über. Daher sollten–wenn nötig– das Stillen oder die Behandlung der Mutter beendet werden.

4.7. Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Durch das mögliche Auftreten von Nebenwirkungen wie z. B. Schwindel könnte die Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit des Patienten beeinträchtigt werden.

4.8. Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), Häufigkeit nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

MedDRA System Organklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Häufigkeit nicht bekannt
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>			Superinfektionen (bei längerer Anwendung, siehe Abschnitt 4.4), Clostridium difficile Colitis (Pseudo-membranöse Colitis)		
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>		Eosinophilie			Agranulozytose, Neutropenie, Thrombozytopenie





<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>					anaphylaktischer Schock
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>			Halluzinationen, Verwirrung, Psychosen		
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Schwindel, Kopfschmerzen		Benommenheit, Parästhesien, Geschmacks- und Geruchsstörungen, Ageusie, Anosmie		
<i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i>			Tinnitus		temporäre Gehörlosigkeit, Hypoacusis, Vertigo
<i>Herzerkrankungen (1)</i>				Verlängerung des QT-Intervalls und Herzrhythmusstörungen (z.B. ventrikuläre Tachykardie, Torsade de Pointes)	
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>					Bronchospasmus
<i>Erkrankung des Gastrointestinaltrakts</i>	Übelkeit, Erbrechen, Oberbauchschmerzen (Dyspepsie) und Durchfall				hämorrhagische Diarrhoe, Pankreatitis
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>			Cholestatische, hepatozelluläre, akute Hepatitis		





<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	Rash	Urtikaria, Juckreiz, Erythema multiforme			Purpura, Angioödem, Steven_Johnson Syndrom, toxisch Epidermale Nekrolyse
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>			Schwäche, Unbehagen		
<i>Untersuchungen</i>		Anstieg von AST, ALT, Gamma-GT, Bilirubin und/oder alkalischer Phosphatase			

(1) Wie bei anderen Makroliden, wurden selten Fälle von QT Verlängerung, ventrikuläre Tachykardie und Torsade de pointes berichtet.

4.9. Überdosierung

Symptome

Bisher fehlen entsprechende Beobachtungen. Mit ausgeprägten gastrointestinalen Nebenwirkungen und u.U. mit Hepatotoxizität ist zu rechnen.

Therapie

Im Falle einer Überdosierung ist eine symptomatische Behandlung und ggf. eine Magenspülung durchzuführen. Ein spezifisches Antidot existiert nicht.

Oben angeführte Textabschnitte stellen eine Mindestanforderung dar, zusätzliche nationale Hinweise in diesen Abschnitten sind zu belassen.

